



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE TLEMCEM

Faculté des Sciences

Département de Chimie



MÉMOIRE

Pour l'obtention du Diplôme

De MASTER EN CHIMIE

Option : **Chimie Organique**

Présenté par

HADJ-SLIMANE Wassila

Sujet

**Homologation d'aldéhydes et cétones en utilisant le système
TEA/Ti**

Soutenu le 22/06/2016, devant le Jury composé de :

Président	<i>CHOUKCHOU-BRAHAM Abderrahim</i>	<i>Professeur à l' Université de Tlemcen</i>
Encadreur	<i>ZIANI-CHERIF Chewki</i>	<i>Professeur à l' Université de Tlemcen</i>
Examineurs	<i>LAZZOUNI Abderrahmane</i>	<i>Professeur à l' Université de Tlemcen</i>
	<i>MOSTEFA-KARA Bachir</i>	<i>Professeur à l' Université de Tlemcen</i>

Dédicaces

À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre,,,

À cette source de tendresse, de patience et de générosité,,,

À cette personne qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance

À ma mère !

J'espère qu'elle trouvera dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour

À mon mari qui a fait preuve jusqu'à son dernier souffle, d'une détermination et

d'un courage gravés à jamais dans mon cœur.

À mes chères sœurs : Hanane & Zineb que j'aime beaucoup

À mon grand père et ma grand-mère

À mes chers neveux : Hadjer, Younes & Yassine que j'adore

À mes beaux-parents & beaux frères

À ma cousine Assia qui a toujours été à mes côtés

À chaque cousin & cousine

À toute ma famille & tous mes amis

À tous les étudiants de la promotion 20015/2016

Option : Chimie organique

À tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer

Remerciements

Mon premier remerciement va à Allah soubhanou wa ta hala.

Mes sincères remerciements vont à Monsieur l'ancien directeur Professeur R.BACHIR, et le nouveau directeur Professeur N. Choukchou-Braham, pour m'avoir accueilli au sein de laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique.

Je tiens à remercier tout d'abord mon directeur de recherches, Professeur ZIANI CHERIF Chewki, pour sa patience, et surtout pour sa confiance, ses remarques et ses conseils, sa disponibilité et sa bienveillance.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Je voudrais également remercier les membres du jury, Monsieur le Professeur A. Choukchou-Braham, en tant que président de jury, Monsieur le professeur B. Mostefa Kara, et Monsieur le Professeur Lazzouni H.Abderrahmane pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour avoir mobilisé de leurs temps pour cela, et pour toutes leurs remarques et critiques. Ainsi que le personnel et les enseignants de laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique.

A tous mes enseignants qui m'ont initié aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour !!!

Merci à vous tous

Sommaire

Abréviation	1
Introduction	2
Chapitre I : Etude Bibliographique	
I. Introduction	5
II. Travaux décrits dans la littérature	6
1) Travail de Frérot	6
2) Travail de Jin Kun Cha et al	7
3) Travail de Manfred T. Reetz	9
4) Réaction de McMurry	10
5) Réactif de Tebbe	11
III. Le système réactif TiCl₄/NR₃	12
IV. Conclusion	13
Bibliographie	14
Chapitre II : résultats et discussion	15
Introduction	16
I. Utilisation du titane	16
1) Synthèse de 3,3-diphénylacrylaldehyde	16
Utilisation du FeCl ₂	20
2) Synthèse du cinnamaldéhyde	21
Conclusion	22
II. synthèse de Benzylideneisoxazolones	22
Bibliographie	25
Chapitre III : Partie Expérimentale	26
Conclusion générale	35



ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

CCM : chromatographie sur couche mince

DCM : dichlorométhane

IR : infra-rouge

Me : méthyle

mL : millilitre

mmHg : millimètre de mercure

mmole : millimole

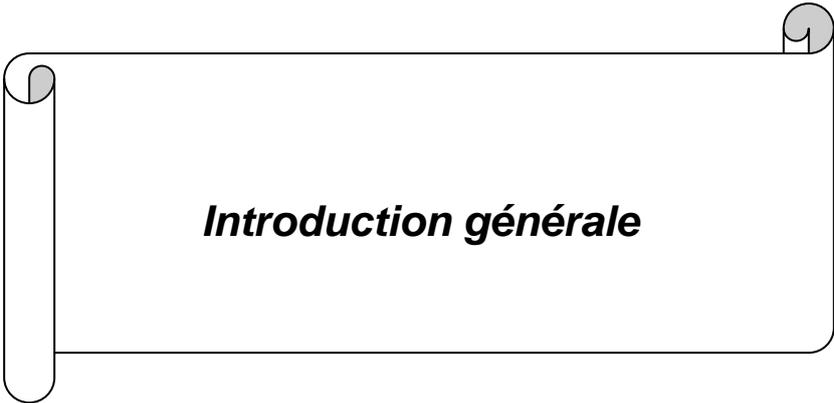
Rdt : rendement

Rf : rapport frontal

Ta : température ambiante

Téb : température d'ébullition

T_F : température de fusion



Introduction générale

Introduction générale

En chimie organique, les métaux jouent un rôle important et on nomme « chimie organométallique » la chimie organique qui met en jeu les complexes formés à partir de ces éléments (issus du bloc d de la classification périodique des éléments) et de ligands organiques associés à ces métaux. Un complexe organométallique est donc un métal ainsi qu'un ensemble de ligands. L'ensemble forme une espèce, plus ou moins stable, apte à réagir avec des composés organiques.

PRESENTATION DU SUJET

Les réactions organiques qui permettent la formation des liaisons carbone-carbone, comme les réactions d'homologation avec les organométalliques sont très intéressantes dans la synthèse organique. Nous nous sommes intéressés à la réaction d'homologation en utilisant le titane comme médiateur (Schéma 1).

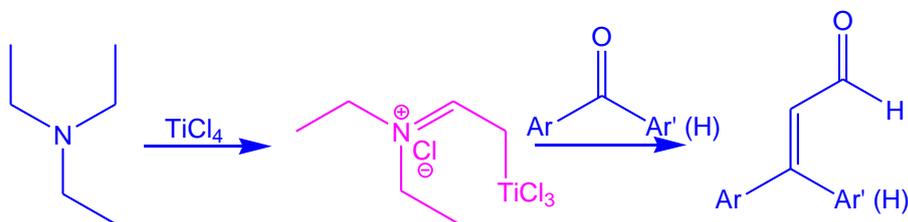
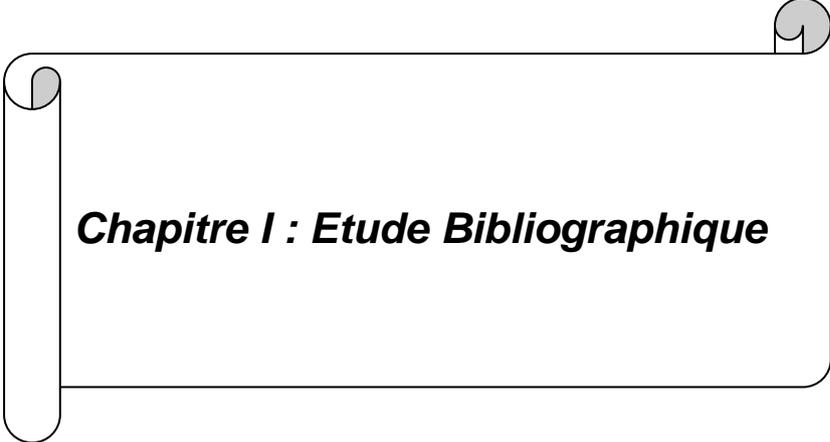


Schéma1

Ce manuscrit est partagé en trois parties :

1. Une étude bibliographique de la réactivité des organotitanes vis-à-vis des réactions d'homologations.
2. Une présentation des différentes synthèses effectuées et une discussion des résultats obtenus.
3. Une partie expérimentale où nous présenterons les modes opératoires, suivis de quelques analyses physico-chimiques et spectrales.



Chapitre I : Etude Bibliographique

I. Introduction

Le tetrachlorure de Titane TiCl_4 a des usages limités mais divers en synthèse organique, du fait de son acidité de Lewis et de son oxophilie. Il est par exemple utilisé dans l'addition aldolique de Mukaiyama. Une aptitude-clé dans cette application est la tendance de TiCl_4 à activer les aldéhydes RCHO par formation d'adduits d Zimmermann-Traxler $(\text{RCHO})\text{TiCl}_4\text{OC}(\text{H})\text{R}$. Il est aussi utilisé dans la réaction de McMurry en addition avec le zinc, et LiAlH_4 . Ces réducteurs produisent des dérivés $\text{Ti}(\text{III})$ qui se couple avec les cétones, produisant des alcènes.

En 1999, il y a eu un article de Mariappan Periasamy et Pandi Bharathi ^[1] qui ont décrit les réactions suivantes :

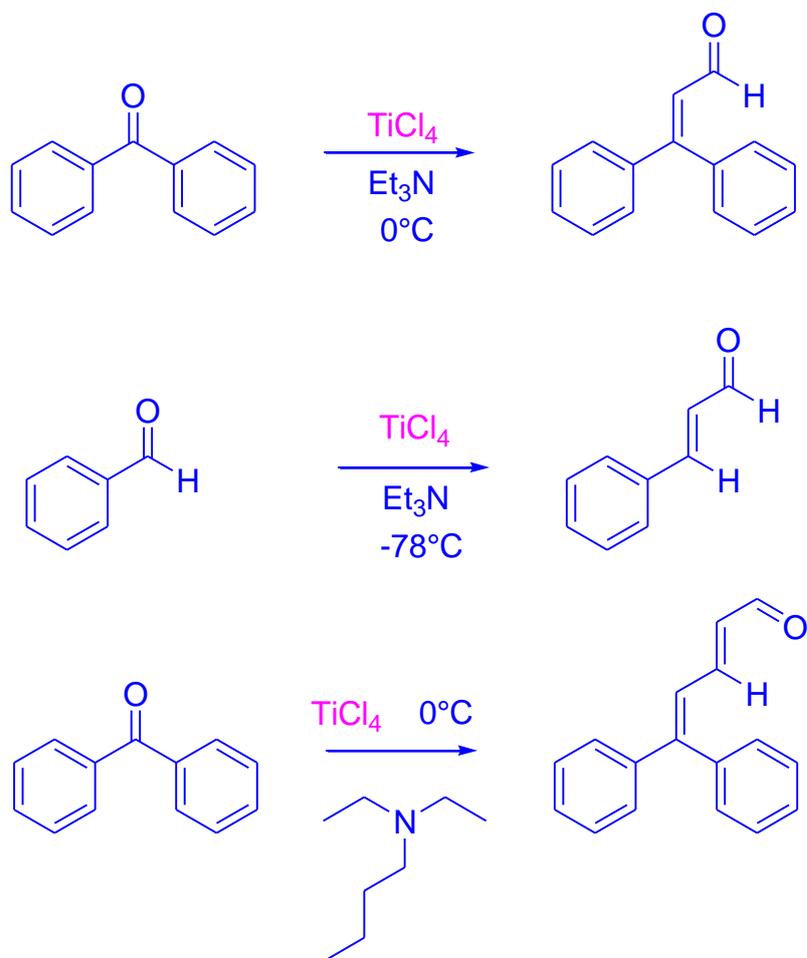


Schéma 1

Cette réaction a été examinée avec diverses cétones aromatiques et le benzaldéhyde et même avec d'autres amines tertiaires menant à des rendements très moyens cependant.

Nous avons trouvé cette réaction intéressante et nous nous sommes impliqués à la développer vis-à-vis des aldéhydes et cétones aliphatiques.

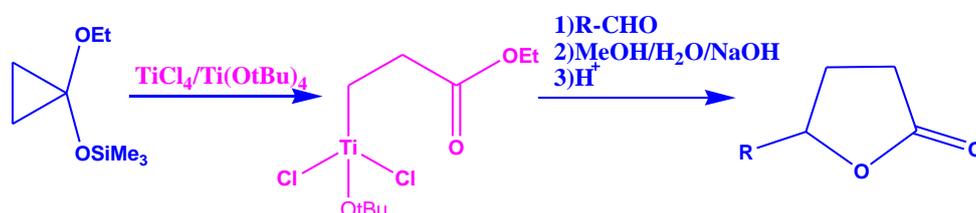
Il faut mentionner que d'après les résultats de Periasamy, la réaction a échoué dans le cadre de ces derniers composés.

Par ailleurs, d'après une littérature riche, la réaction devrait marcher, et ce, sur la base des données suivantes :

II. Travaux décrits dans la littérature

1) Travail de Frérot [2]

La réaction entre le (1-ethoxycyclopropoxy) trimethylsilane et divers aldéhydes aliphatiques en présence du TiCl_4 donne le 3-trichlorotitane propionate, avec de bons rendements (**schéma 2**).



Quelques exemples d'aldéhydes utilisés par Frérot :

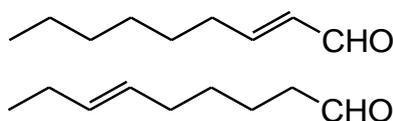


Schéma 2

Frérot a noté que le TiCl_4 n'a pas bien marché, mais que le mélange avec le $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$ pour produire le $\text{Ti}(\text{O-iPr})_2\text{Cl}_2$ a bien marché. Ce dernier s'est condensé sur le carbonyle de l'aldéhyde aliphatique avec un bon rendement.

2) Travail de Jin Kun Cha et al [3]

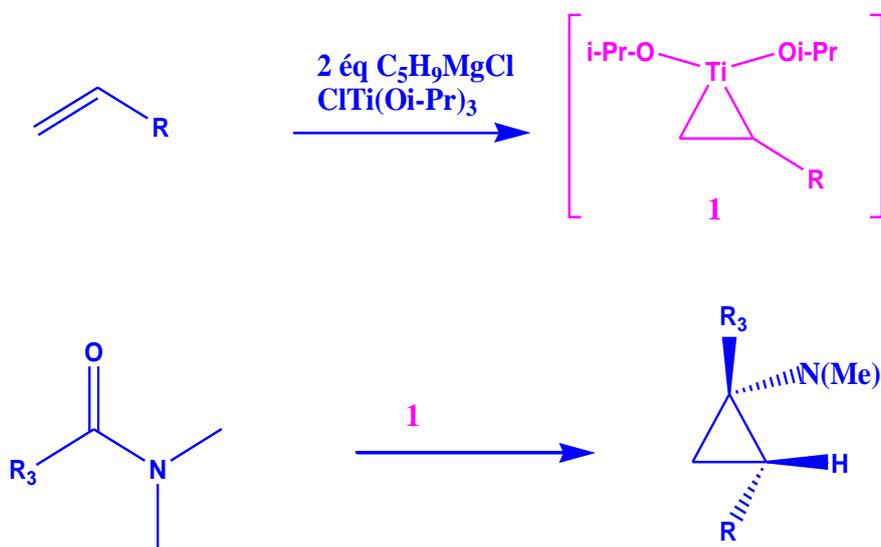


Schéma 3

Cha et ses collaborateurs, ont basé leur approche sur la réaction de couplage du dialcoxytitanacyclopropane **1**, généré *in situ*, avec divers composés carbonyles, tels qu'une amide (ou encore ester, anhydride, N-succinimide) pour produire souvent des cyclopropanes substitués par des hétéroatomes. Cette réaction, originalement développée par Kulinkovich. Ce dernier représente une réaction de condensation d'un organotitane sur une fonction carbonyle d'un certain type.

La réaction de Kulinkovich est aussi appelée cyclopropanation de Kulinkovich. Elle permet à partir d'un complexe de titane, d'un magnésien et d'un ester, de former un cyclopropanol (**schéma 4**) [4] et (**schéma 5**) [5].

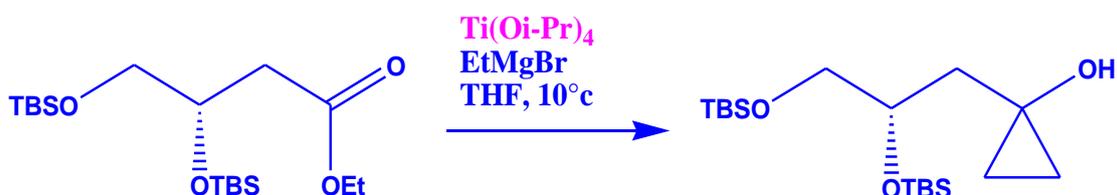


Schéma 4

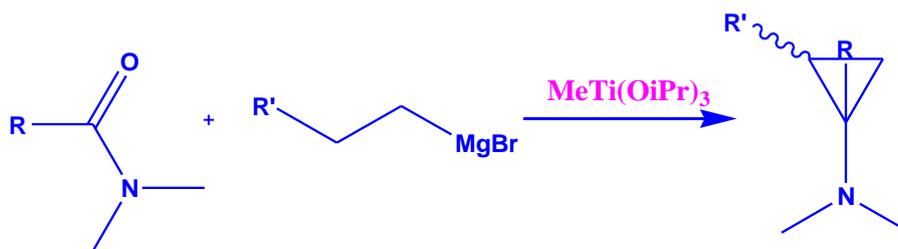


Schéma 5

Le mécanisme de la réaction de Kulinkovich est le suivant :

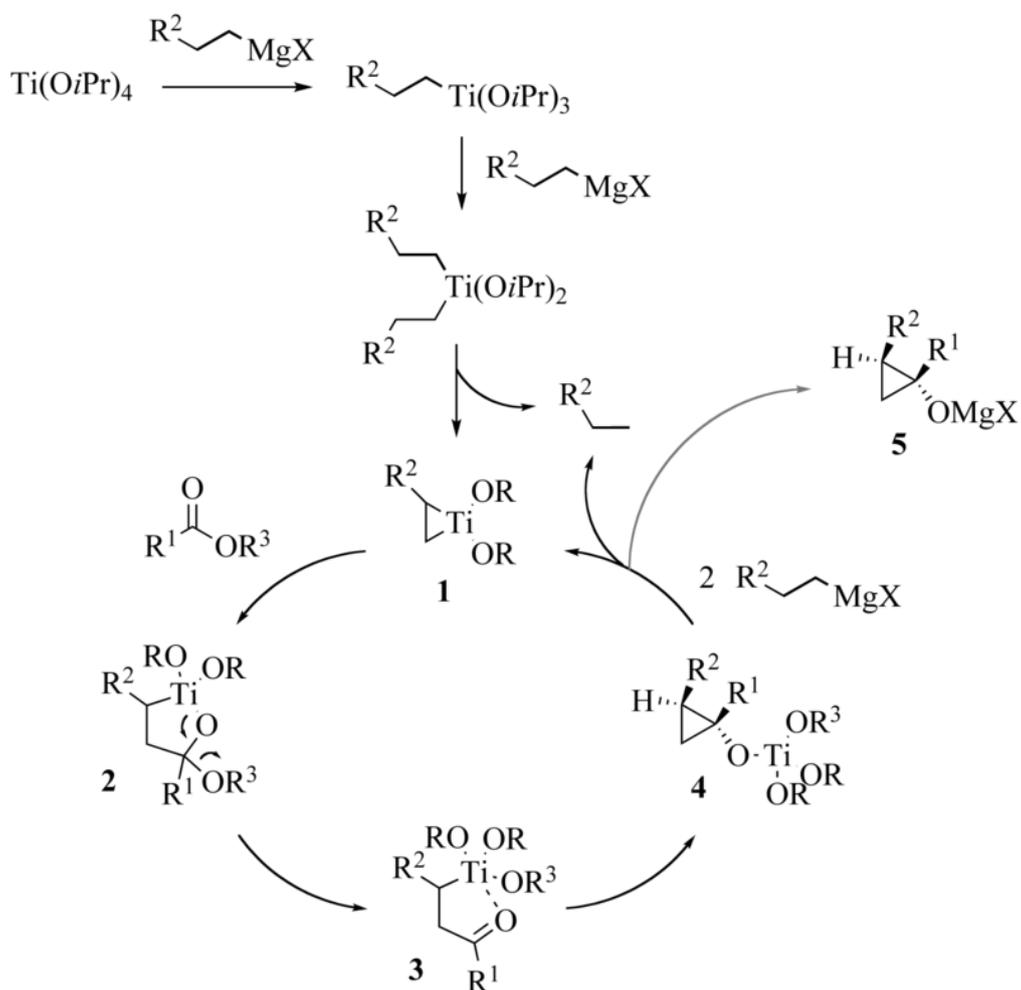


Schéma 6

Ce mécanisme montre bien la formation d'un organotitane nucléophile (**intermédiaire 3**) qui se condense par la suite sur un carbonyle aliphatique.

3) Travail de Manfred T. Reetz [6]

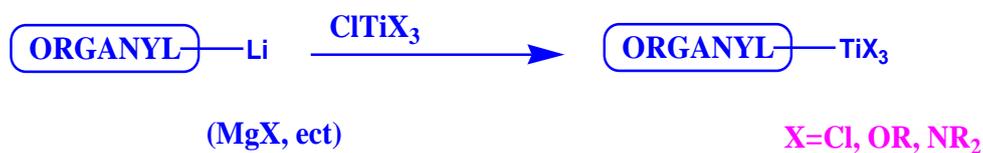


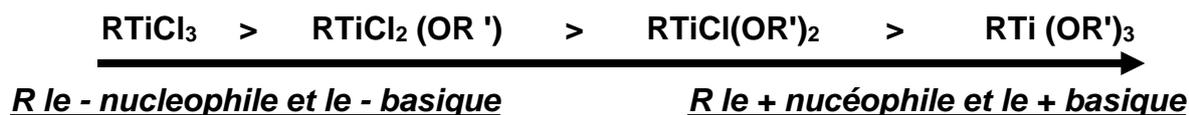
Schéma 7

En choisissant le ligand approprié X, deux paramètres importants peuvent être contrôlés d'une manière prévisible :

- 1) La propriété électronique du titane, par exemple, l'acidité de Lewis.
- 2) l'environnement stérique autour du métal.

Par exemple, les trichlorures organyltitane RTiCl₃ sont des acides de Lewis forts, une propriété qui est importante dans les additions de chélation contrôlée aux composés carbonylés. L'acidité de Lewis diminue de façon drastique en allant à un organyltitane tri-alcoxydes RTi(OR')₃ ou triamides RTi(NR~)₃'. Dans tous les cas, la basicité des réactifs est nettement inférieure à celle de RMgX, ou RLi. Dans la série RTi(OR')₃ ou RTi(NR~)₃' la taille des substituants R et R' sur l'oxygène ou l'azote déterminent la propriété stérique du réactif.

En outre, la manipulation est possible en utilisant des systèmes de ligands mixtes ayant deux ou trois groupes X différents en titane. Par exemple, une acidité de Lewis peut être modulée d'une manière prévisible par remplacement progressif du chlore par les ligands alcoxy. L'acidité est décroissante dans la série suivante :





4) Réaction de McMurry

Cette réaction est en fait un couplage entre deux groupes cétone ou aldéhyde pour donner une oléfine, tel que le TiCl_3 qui est un agent réducteur. Cette réaction est possible en deux versions : en intramoléculaire (**schéma 8**) ou en intermoléculaire (**schéma 9**) [7].

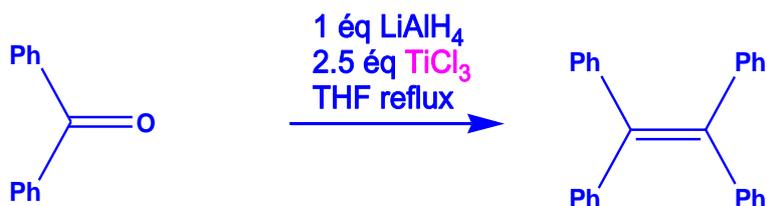


Schéma 8

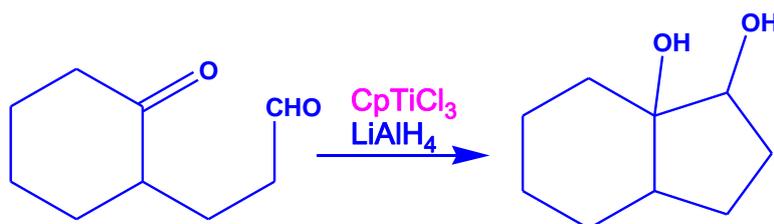
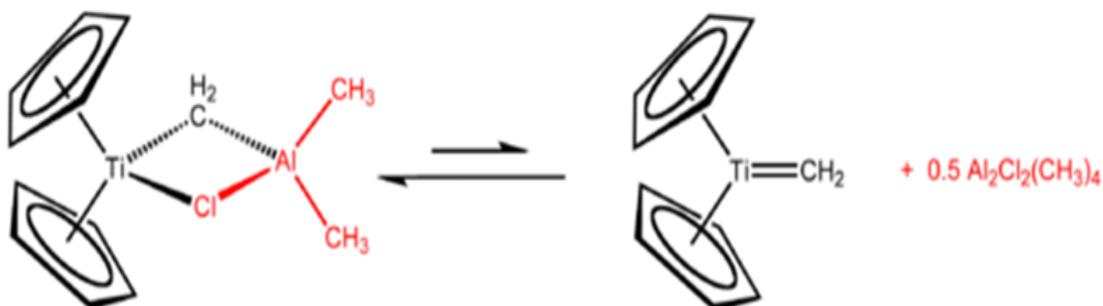


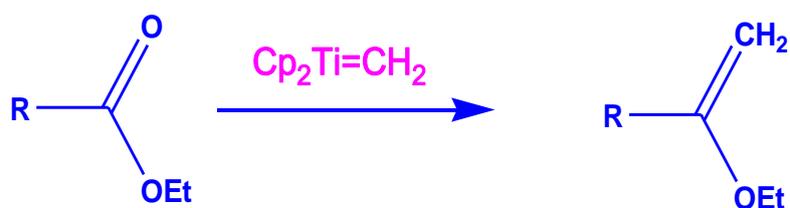
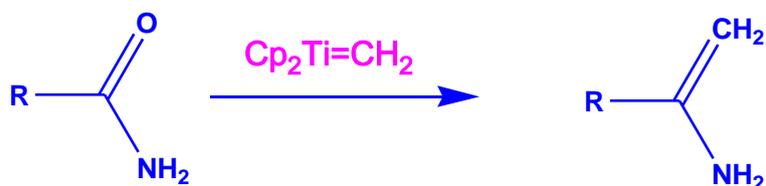
Schéma 9

5) Réactif de Tebbe



Cette méthode est une douce oléfination qui est équivalente à celle de Wittig. La plus grande différence provient du carbonyle qu'on peut utiliser. Alors que l'oléfination de Wittig est limitée aux aldéhydes et cétones, l'oléfination de Tebbe est étendue aux amides (**schéma 11**) [8] et esters cycliques et acycliques (**schéma12**) [9].

Cette réaction peut aussi être vue comme une réaction de métathèse des oléfines.



III. Le système réactif $TiCl_4/NR_3$

Le système réactif $TiCl_4/NR_3$ est utile pour la formation de la liaison carbone-carbone.

En outre, il a été utilisé pour le couplage oxydatif des esters et des amides correspondants pour obtenir le dérivé d'acide phénylacétique. D'acide 2,3-diphénylsuccinic

Voici les exemples (**schéma 13**) [10-12] qui vont nous intéresser dans notre étude :

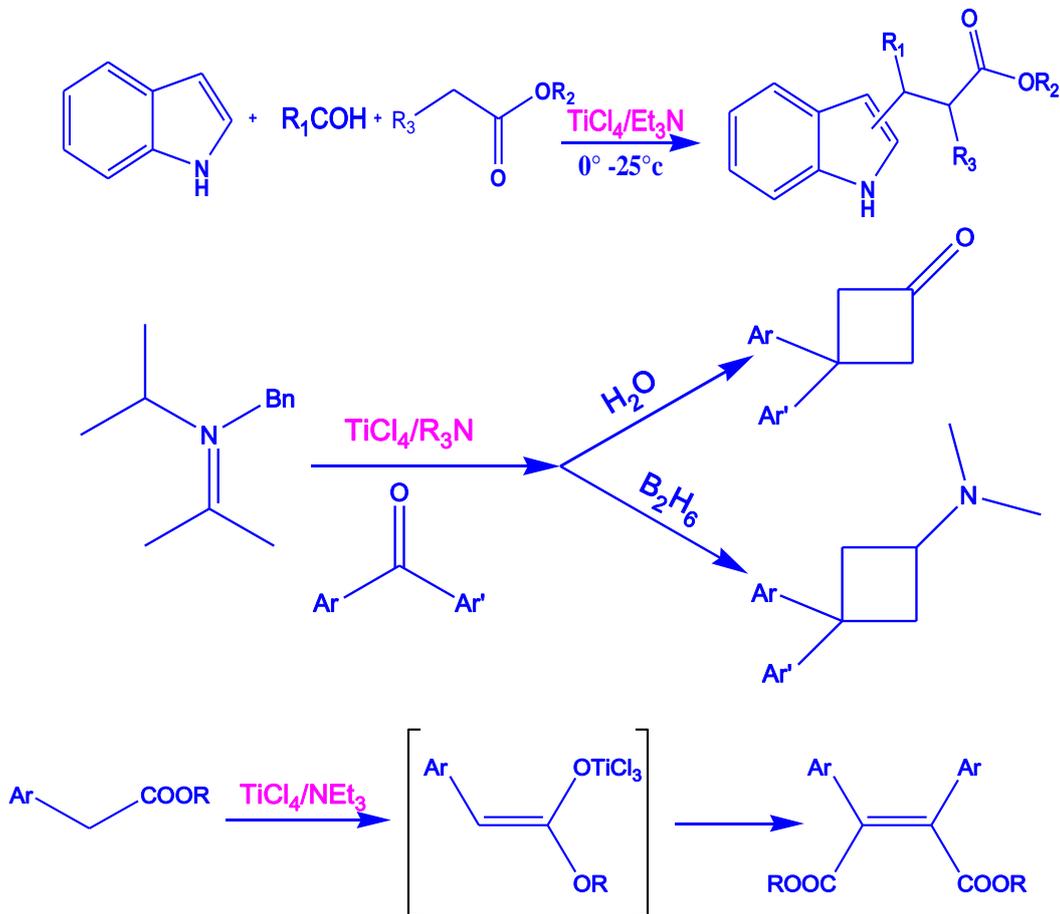


Schéma 13

IV. Conclusion

Sur la base de toute cette étude bibliographique, nous avons conclu que la réaction sur aldéhydes et cétones aliphatiques est théoriquement possible. Comme objectif de mon travail de master, je tenterai d'abord d'améliorer les rendements de la réaction de Periasamy en trouvant les bonnes conditions. Par la suite, je tenterai de généraliser la réaction aux composés aliphatiques, comme représenté sur le schéma suivant :

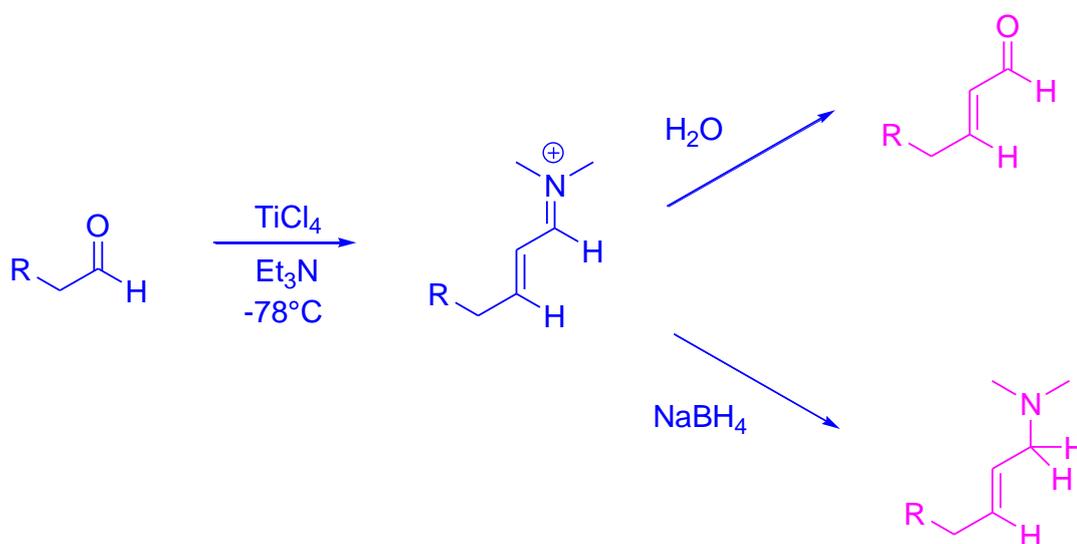
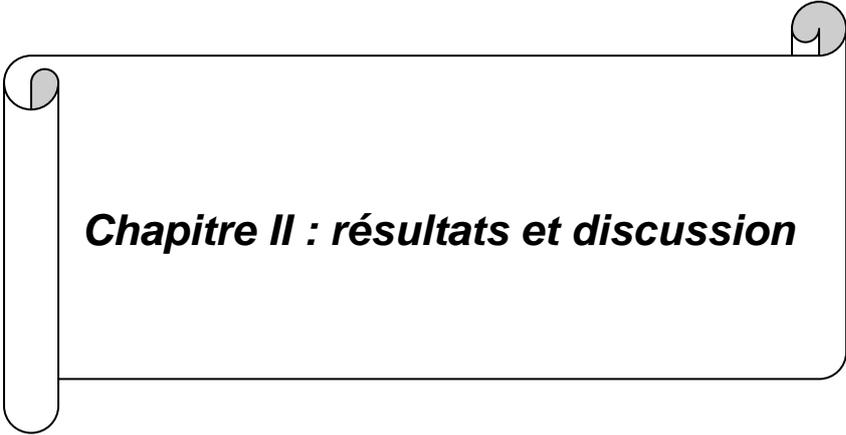


Schéma 14

BIBLIOGRAPHIE :

1. Bharathi, P.; Periasamy, M. *Organic Letters* **1999**,1, 857
2. Frerot, E.; Bagnoud, A. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 4057–4061
3. Lee, J. ; Ha, Jae Du. ; Cha, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8127
4. Gollner, A.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2008**, 10,4701-4704
5. Chaplinski, V.;Winsel, H.; Kordes, M; de Meijere, A. *Synlett* **1997**,111
6. Reetz, M.T. *Pure &Appl. Chem.*, **1985**. 57, 1781—1788,
7. Staht, M.; Pidun, U.;Frenking, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**,36,2234
8. Petasis, N,A; Lu, S,-P, *Tetrahedron Lett*,**1995**,36,2393(b)
Petasis, N,A; Straszewski, J,P; Fu, D,-K *Tetrahedron Lett* **1995**,36,3619.
9. Pine,S.H.; Sben, G. S.;Hoang,H. *Synthesis* **1991**,165
10. Gérard, S.; Renzetti, A.; Lefevre, B.; Fontana, A.; de Maria, P.; Sapi, J. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3065
11. Periasamy, M.; Jayakumar, K. N.; Bharathi, P. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70, 5420
12. Periasamy, M et al. *Tetrahedron Letters* 44 (**2003**) 8939-8941



Chapitre II : résultats et discussion

- Introduction

Ce présent chapitre comporte deux thèmes en réalité : le 1^{er} thème, le plus important, concerne l'utilisation du titane. Le second chapitre qui est minoritaire concerne la synthèse de Benzylidene-isoxazolones avec différents radicaux.

I. Utilisation du titane

1) Synthèse de 3,3-diphenylacrylaldehyde

La triéthylamine réagit avec le TiCl_4 pour donner des ions iminiums-carbanions de titane (III) qui réagissent avec des carbonyles électrophiles (cétones ou aldéhydes aromatiques) pour produire des aldéhydes α, β insaturés (schéma 1).

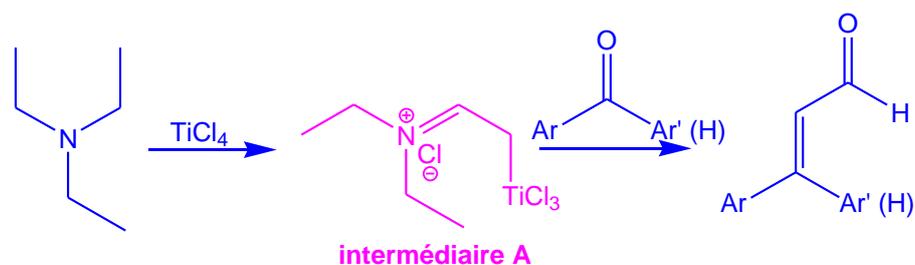


Schéma 1

Le mécanisme proposé pour cette réaction par Periasamy est [1] :

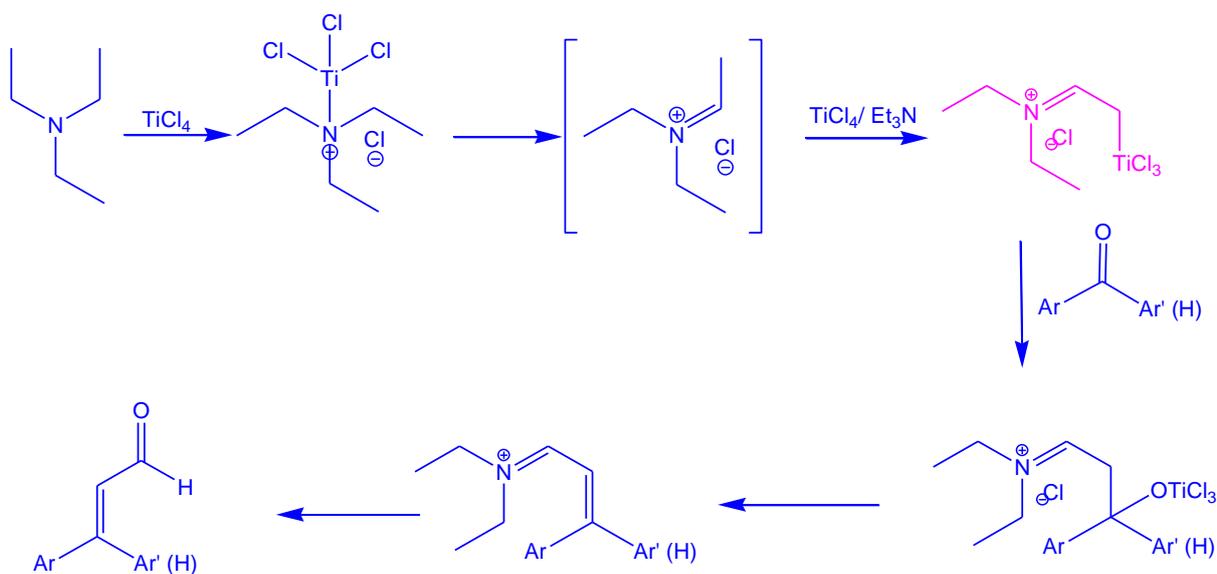


Schéma 2

Nous avons trouvé cette réaction particulièrement intéressante dans notre cas parce qu'elle nous permet une synthèse rapide et efficace de l'haliclamine A, selon le schéma synthétique suivant :

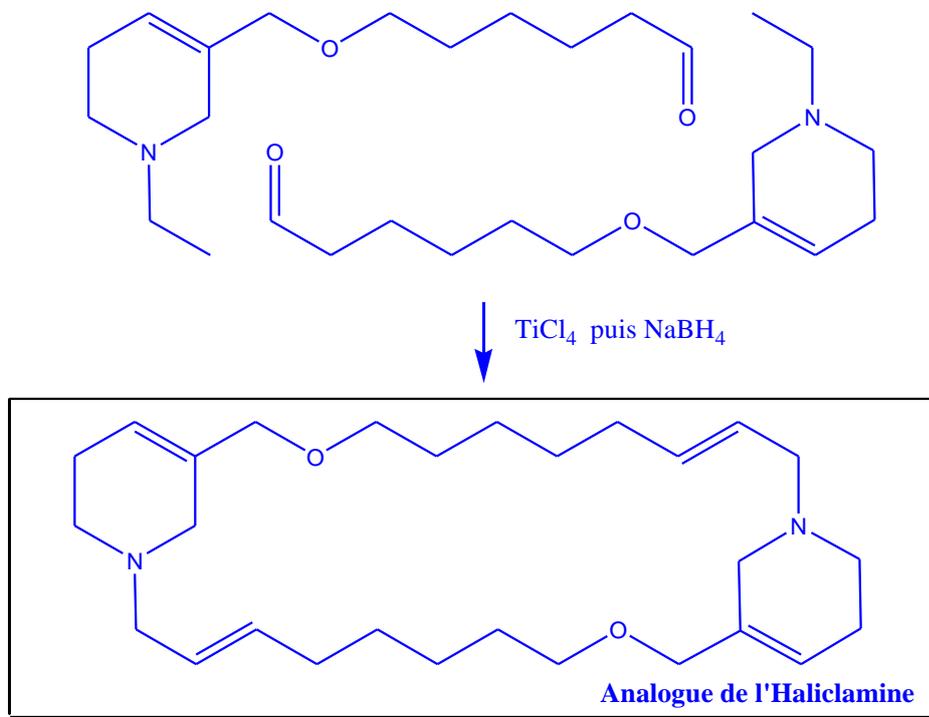


Schéma 3

Dans le but de réaliser cela, il fallait d'abord avoir une meilleure évaluation de cette réaction, pour pouvoir l'améliorer, il était nécessaire dans un premier temps de refaire la réaction selon le même protocole que celui rapporté par Periasamy. De ce fait, nous avons d'abord appliqué la méthode A qui consiste en l'addition du TiCl_4 sur la benzophénone, suivi de l'addition de la triéthylamine. Le rendement obtenu dans notre cas après chromatographie sur colonne de silice était de 62%, clairement plus bas que celui rapporté par Periasamy qui est de 78%.

Comme première tentative d'amélioration de notre rendement, nous avons tenté la méthode B qui consiste en la formation de **l'intermédiaire A** d'abord, suivi de l'addition de la benzophénone. Dans ce cas, le rendement obtenu fut de 51%. On peut donc conclure à ce stade que la méthode A est meilleure que la méthode B. On pense que la raison de cette différence entre les deux méthodes est due au fait que le carbonyle dans la méthode A est déjà activé par complexation avec le TiCl_4 , alors

que dans la méthode B, l'activation du carbonyle se fait moindre ou pas du tout, selon le schéma suivant :

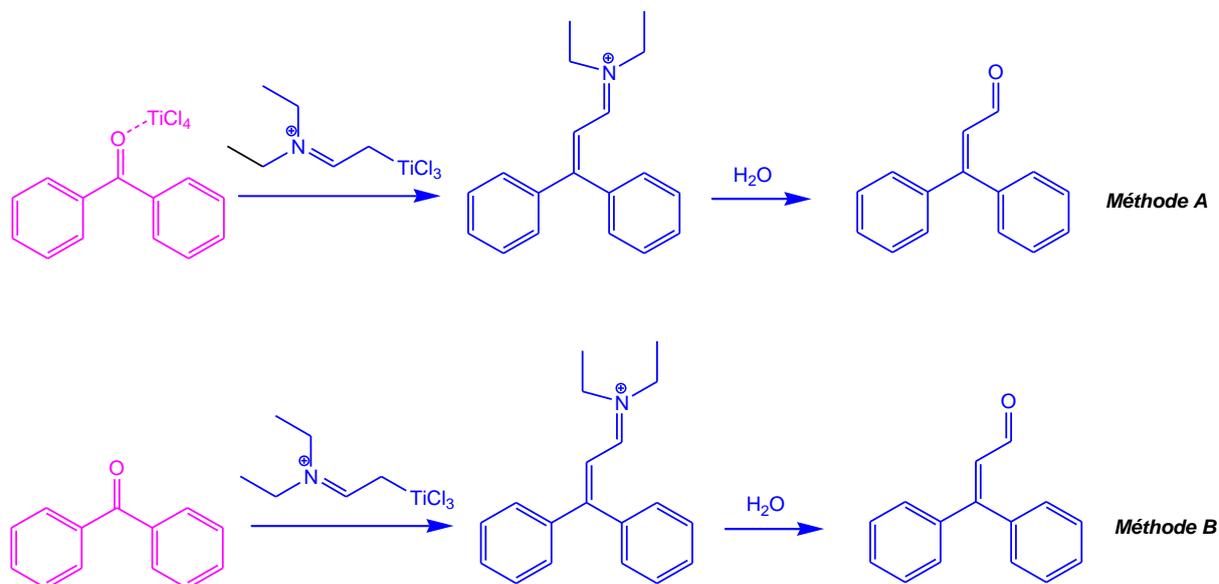


Schéma 4

Par ailleurs, il est important de noter que dans la méthode A, une partie du TiCl_4 se complexe avec l'oxygène du carbonyle, ce qui diminue la quantité de l'intermédiaire A qui se forme. Dans la méthode B, la quantité en intermédiaire A devrait être plus grande que dans la première méthode, cependant l'activation de l'oxygène est importante pour garantir un bon rendement. A travers cela, nous concluons que la réactivité de l'organotitane est très modeste, et il faudra apporter des modifications afin d'améliorer cette réactivité.

Cette modification est donc faite en utilisant le $\text{TiCl}_2(\text{i-PrO})_2$ à la place du TiCl_4 . En effet, deux données claires dans la littérature supportent notre raisonnement.

1. Travaux de Manfred Reetz comme support à notre raisonnement :

Comme mentionné dans la partie bibliographique, Reetz a rapporté que le $\text{RTiCl}(\text{i-PrO})_2$ est plus nucléophile que le RTiCl_3 . [2]

2. Travaux de Frérot comme support [3]:

Frérot a noté que la condensation d'organotitanes de TiCl_4 n'a pas bien marché, mais que les organotitanes générés à partir du mélange $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4/\text{TiCl}_4$ (rapport 1/1) produisaient de bons rendements de condensation sur aldéhydes aliphatiques. (Schéma 5).

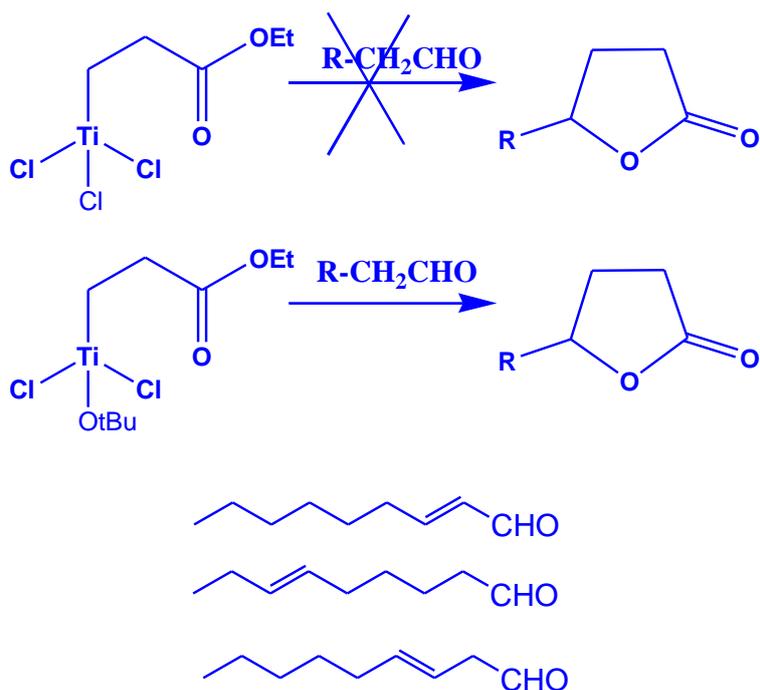


Schéma 5

Sur la base du raisonnement précédent, nous avons tenté la réaction suivante :

Nous avons préparé ce 3,3-diphénylacryaldéhyde en remplaçons le TiCl_4 avec $\text{Ti(O-iPr)}_2\text{Cl}_2$ comme réactif (Schéma 6).

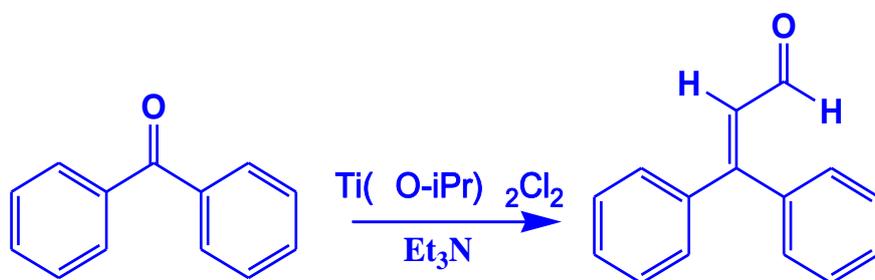


Schéma 6

Le $\text{Ti(O-iPr)}_2\text{Cl}_2$ n'étant pas disponible, nous avons dû le synthétiser nous-même. Ceci a été réalisé par simple addition d'une quantité équimolaire de Ti(i-PrO)_4 à une solution de TiCl_4 très légèrement diluée dans le DCM anhydre à 0°C . Ce protocole est une modification du protocole de Seebach ^[4].

Suite à cela, le $\text{Ti(O-iPr)}_2\text{Cl}_2$ fut ajouté à la benzophénone, suivi de l'addition de la triéthylamine. Une agitation à 0°C pendant 30 min suivie d'une agitation à température ambiante pendant 8hr a permis d'isoler le bon produit avec 67% de

rendement. Les bandes significatives en IR ont confirmé la formation du bon produit. Cependant, le rendement est resté quand même au-dessous de celui rapporté par Periasamy.

Utilisation du FeCl₂ :

L'utilisation de catalyseur en synthèse organique et surtout en synthèse de couplage C-C est très importante pour le gain du temps et l'augmentation des rendements. Les catalyseurs utilisés en chimie organique sont très variables dans leur nature et réactivité.

Les catalyseurs à base de métaux de transition sont très populaires et sont très utilisés en raison de leur efficacité. Parmi les métaux de transition, le fer (II) est un métal de premier choix en raison de son potentiel redox Fe(III) / Fe(II) (+0,77) très bas par comparaison à d'autres métaux. En d'autres termes, les réactions d'oxydo-réduction du fer se font facilement pour former le Fe³⁺. Ce phénomène a été utilisé par beaucoup de personnes dans la synthèse organique. Notre idée était qu'en utilisant le fer il y'aurait in situ un échange entre le titane et le fer pour former un organoferreux qui serait encore moins basique mais plus réactif que l'organotitane.

Ceci a représenté notre base de raisonnement pour effectuer la réaction suivante :

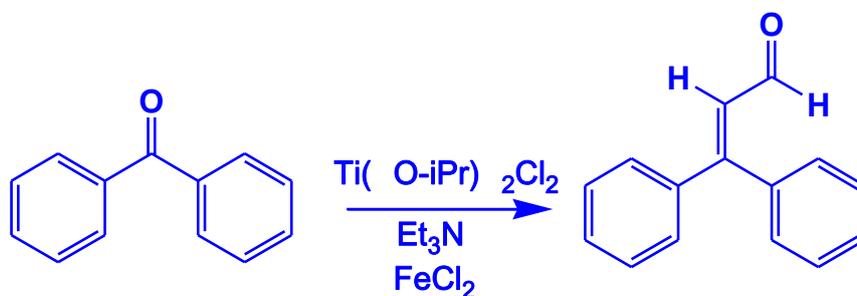


Schéma 7

Le fer à utiliser est le FeCl₂.4H₂O. Il était donc nécessaire de supprimer toute trace d'eau avant utilisation. Ceci a été réalisé par calcination dans un four à 350°C.

Suite à la calcination, nous avons procédé à la réaction de couplage en présence du titane selon la méthode C, en ajoutant le FeCl₂ calciné.

Malheureusement on n'a pas eu un bon rendement, et les résultats de l'infrarouge confirment qu'on a toujours des traces de la benzophénone malgré la purification appliquée.

Nous suspectons que l'approche n'est pas mauvaise, cependant d'un point de vue technique la réaction a échoué car nous avons utilisé au départ du $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ que nous avons calciné, nous pensons que lors du refroidissement le FeCl_2 a de nouveau absorbé une quantité d'humidité ce qui a désactivé le FeCl_2 .

Il est aussi possible que la réaction n'a pas bien marché car un milieu acide était requis pour meilleurs résultats.

2) Synthèse du cinnamaldéhyde

Sur la base des résultats précédents, nous avons conclu que la méthode C était la plus intéressante à suivre dans un 1^{er} temps. Sur cette base nous avons tenté la synthèse du cinnamaldéhyde (schéma 8).

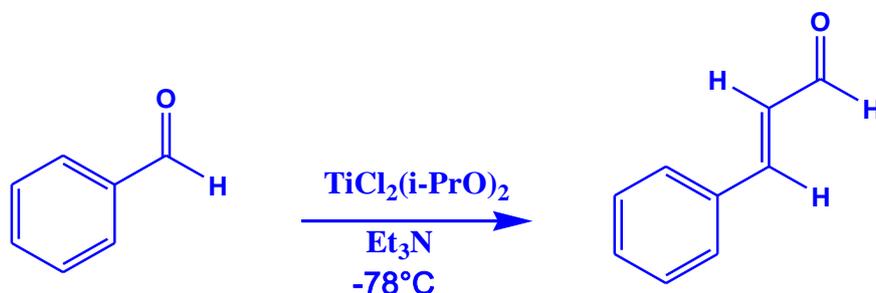


Schéma 8

Periasamy dans son article original, a décrit la réaction avec les aldéhydes aromatiques à -78°C . Dans notre cas, faute de moyens, on a fait la réaction à -15°C au lieu de -78°C requise. Nous avons obtenu une multitude de composés non intéressants à séparer, contrairement à Periasamy qui avait obtenu un rendement de 50%.

Cette réaction est à refaire dans de bonnes conditions.

- **Conclusion**

En conclusion nous avons réalisé une étude sur la réactivité des organotitanes vis-à-vis de la condensation sur des aldéhydes et cétones.

Nous avons confirmé que les organotitanes générés à partir de $\text{Ti}(\text{i-PrO})_2\text{Cl}_2$ sont meilleurs nucléophiles que ceux générés à partir du TiCl_4 .

Nous restons convaincus de la possibilité de condensation des $\text{RTiCl}(\text{i-Pr})_2$ sur des aldéhydes aliphatiques avec de bons rendements. Ceci pourrait être fait soit en présence ou en absence d'autres types de métaux tels que le $\text{Fe}(\text{II})$.

II. synthèse de Benzylideneisoxazolones

La littérature a rapporté la réaction suivante :

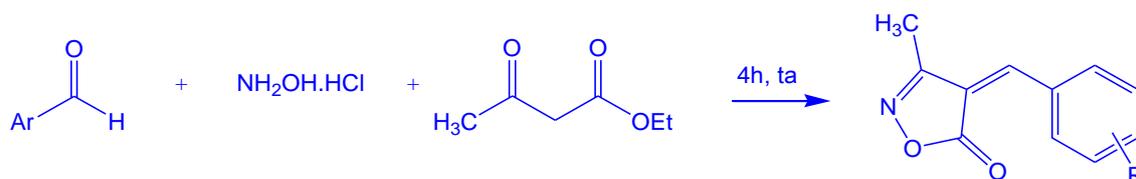


Schéma 9

Le mécanisme proposé pour cette réaction est (Schéma 10) [5] :

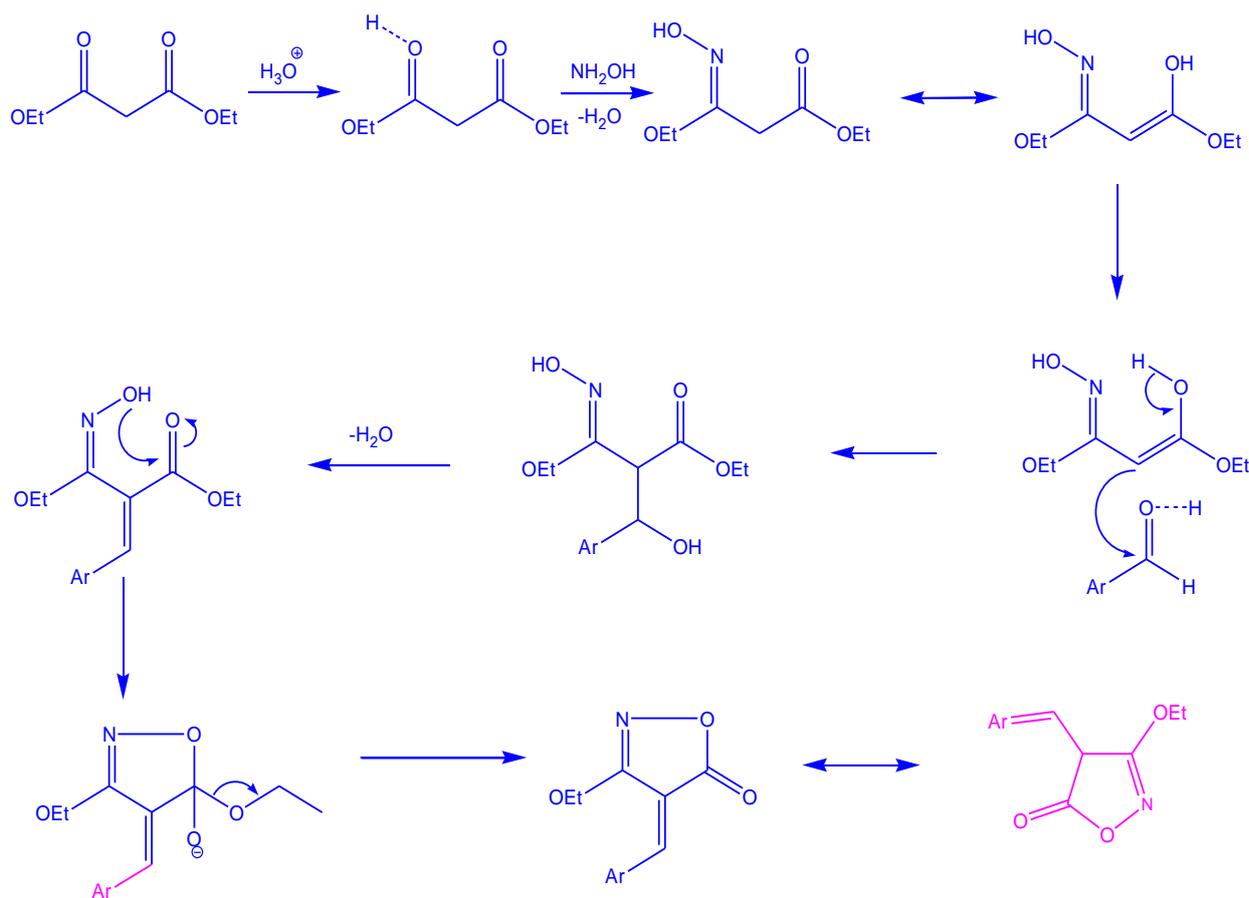
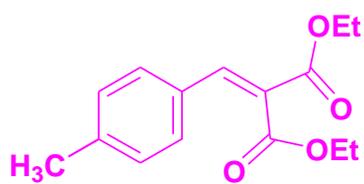
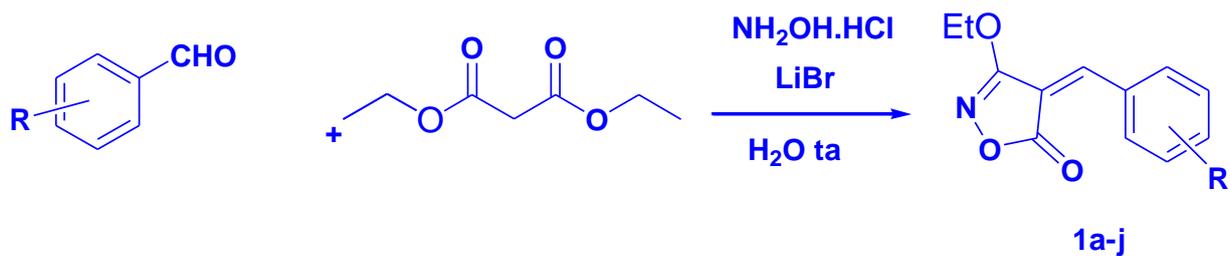


Schéma 10

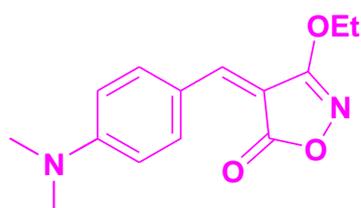
Plusieurs catalyseurs pour cette réaction ont été utilisé, à savoir : **DL-Acide Tartrique** [6], **2-HSBA** [7], **Citrate de sodium** [8], **SACCHARIN de SODIUM** [9], **Acide Borique** [10], **Benzoate de sodium** [11], **Silicate de sodium** [12] , **Na_2S** [13].

Il est intéressant de remarquer que dans aucune de ces méthodes, le rendement n'était bon quand un aldéhyde désactivé était utilisé. Nous avons découvert fortuitement que l'utilisation du LiBr en milieu aqueux permettait l'obtention des benzylidene isoxazolonones avec de très bons rendements même dans le cas d'aldéhydes porteurs de groupes électroattracteurs.

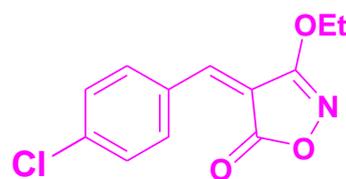
Nous avons essayé de généraliser la réaction aux malonates au lieu de l'acétoacétate d'éthyle.



1a, 1hr30min, 70%



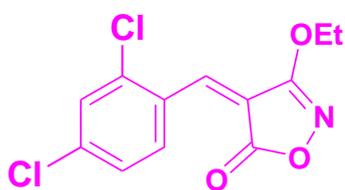
1b, 2hr, 78%



1c, 1hr30min, 64%



1d, 1hr30min, 59%



1e, 1hr30min, 72%



1f, 2h, 53%

Tableau

Dans le cas de **1b**, **1c**, **1d** et **1e** produits, la réaction à marcher et la structure a été confirmé par IR qui a clairement montré la présence d'un seul carbonyle, ainsi que la présence de la bande N-O à $930-960 \text{ U}_{max} \text{ cm}^{-1}$.

Dans le cas de **1a** et **1f** produits, la réaction n'a pas abouti au produit escompté, en effet l'IR a clairement montré la présence de deux carbonyles et l'absence de la bande N-O primordiale pour prouver la bonne structure (voir partie expérimentale pour les IR correspondants).

BIBLIOGRAPHIE :

1. Bharathi, P.; Periasamy, M. *Organic Letters* **1999**,1, 857
2. Manfred T. Reetz *Pure &Appl. Chem.*, Vol. 57, No. 12, pp. 1781—1788, **1985**
3. Eric Frerot* and Alain Bagnoud *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 4057–4061
4. *Organic Syntheses*, coll.Vol. 8, p.495 (1993) ; vol.67, p.180 (**1989**).
5. *Res. J. Chem. Sci.* Vol. **5(5)**, 27-32, May (**2015**)
6. *Res. J. Chem. Sci.* Vol. **5(5)**, 27-32, May (**2015**)
7. H. Darbandi _ A. Mosallanezhad _ F. Ghorbani School of Chemistry, Damghan University, 36715-364 Damghan, Iran *Intermed* (**2014**)
8. *School of Chemistry, Damghan University, 36715-364, Damghan, Iran* Vol. 3: (2), **2013**, 145-153
9. *School of Chemistry, Damghan University, 36715-364, Damghan, Iran* Vol. 3: (3), **2013**, 359-369
10. F. Ghorbani School of Chemistry, Damghan University, 36715-364 Damghan, Iran *Res Chem Intermed* (**2015**) 41:2653–2664
11. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, Vol. 32, No. 10
12. Qing Liu* and Ren-Tao Wu *JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH* **2011**, 598–599
13. Qing Liu and Xianming Hou, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 187:448–453, **2012**

A decorative graphic of a scroll with a grey shadow on the left side, containing the chapter title.

Chapitre III : Partie Expérimentale

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

❖ La chromatographie sur couche mince :

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaques en aluminium de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-63 μm). Les révélateurs utilisés sont : l'UV (250 nm).

❖ Température de fusion :

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Bank kofler HEIZBANK type WME 50-250°C et n'ont pas été corrigés.

❖ Infrarouge :

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été mesurés sur un spectrophotomètre de type « Agilent Technology Cary 640 » à transformée de Fourier en mode ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées (ν_{max} en cm^{-1}).

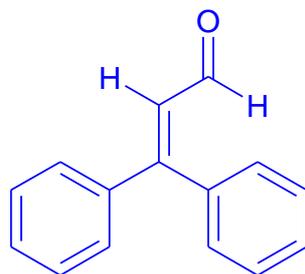
❖ Four à calcination :

Le catalyseur utilisé est déshydraté dans un Fours tubulaires avec grands diamètres et grandes longueurs de tube de travail tubulaires de type « CARBOLITR ».

❖ Solvants et réactifs:

Le dichlorométhane et la triéthylamine utilisés sont pré-séchés sur tamis moléculaire 5A avant utilisation.

I. Préparation de 3,3-diphénylacrylaldehyde (1) :



1 Méthode A :

Dans un ballon rodé de 50ml, sont introduits successivement sous atmosphère d'azote anhydre 1,25 mmol de Benzophénone (0,22g) commercial, 10 mmol de DCM (10ml) et 5 mmol de TiCl_4 , à 0°C . 5 mmol de triéthylamine (0,7ml) est ajoutée goutte à goutte à cette solution sous agitation vigoureuse à 0°C . Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C , puis pendant 8hr à température ambiante, avant d'être hydrolysé avec une solution de NH_4Cl saturée. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 30 min à l'air libre. La couche organique est ensuite séparée, et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 * 25 ml). Les phases organiques sont mélangées puis lavées avec une solution saturée en NaCl puis séchée sur MgSO_4 anhydre. La filtration puis concentration dans l'évaporateur rotatif conduisent à une huile marron qui est purifiée par chromatographie sur colonne (Hexane / AcOEt : 99/01)

Aspect : liquide marron

Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$

Masse molaire : 208,255 g/mol

Téb $^\circ\text{C}$ = 195-200 $^\circ\text{C}$ (17mmHg)

Rf = 0,25 (Hexane/AcOEt : 99/01)

Rendement : 62 %

IR ν_{max} (cm^{-1}): 1661,179 (C=O α , β insaturé) ; 2838,60 et 2753,93 (C-H α , β insaturé) ; 3057,67 (=C-H) ; 1444,84-1594,15 (C=C aromatique).

Méthode B :

Dans un ballon rodé de 50ml, sont introduits successivement sous atmosphère d'azote 5 mmol de triéthylamine (0,7ml), 5 mmol de TiCl_4 ajouté goutte à goutte, 10 mmol de DCM (10ml), puis 1,25 mmol de Benzophénone (0,22g). Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C , puis 8h à température ambiante.

Le mode opératoire de lavage, extraction et de purification de la **méthode A** est ensuite appliqué.

Aspect : liquide marron

Rdt = 51 %

IR ν_{max} cm^{-1} : 1662,26 (C=O α , β insaturé) ; 2836,01 (C-H α , β insaturé) ; 3057.60 (=C-H) ; 1445-1598 (C=C aromatique).

Méthode C :

Le même mode opératoire que pour la **méthode A** est appliqué, mais en utilisant le $\text{Ti}(\text{O-iPr})_2\text{Cl}_2$ au lieu du TiCl_4 comme réactif.

➤ Préparation de complexe $\text{Ti}(\text{O-iPr})_2\text{Cl}_2$:

Dans un bicol de 10mL sec, sont introduits 5 mmol de TiCl_4 (0,5ml), 1mL de DCM anhydre puis 5 mmol de $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$ (1,48ml). Le mélange est agité pendant quelques minutes pour donner le complexe $\text{Ti}(\text{O-iPr})_2\text{Cl}_2$.

Aspect : liquide marron

Rf = 0,24 (Hexane/AcOEt : 99/01)

Rdt = 67 %

IR ν_{max} cm^{-1} : 1658,9 (C=O α , β insaturé) ; 2920 et 2745 (C-H α , β insaturé) ; 3060 (=C-H) ; 1460-1600 (C=C aromatique).

Méthode D :

Dans un ballon rodé de 50ml, sont introduits successivement sous atmosphère d'azote anhydre 5 mmol de TiCl_4 (0.5ml), 5 mmol de $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$ (1,48ml), 5% de FeCl_2 (0.07g) qu'ils sont laissé sous agitation pendant quelque minute, puis 1,25 mmol de Benzophénone (0,22g) commercial, 10 mmol de DCM (10ml) à 0°C. 5 mmol de triéthylamine (0,7ml) est ajoutée goutte à goutte à cette solution sous agitation vigoureuse à 0°C. Le mélange est agité pendant 30 min à 0°C, puis pendant 8hr à température ambiante, avant d'être hydrolysé avec une solution de NH_4Cl saturée. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 30 min à l'air libre. La couche organique est ensuite séparée, et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane (2 * 25 ml). Les phases organiques sont mélangées puis lavées avec une solution saturée en NaCl puis séchée sur MgSO_4 anhydre. La filtration puis concentration dans l'évaporateur rotatif conduisent à une huile marron qui est purifiée par chromatographie sur colonne (Hexane / AcOEt : 99/01)

➤ Calcination du FeCl_2 :

Le catalyseur utilisé est déshydraté dans un four tubulaire de calcination sous air de 25°C à 350°C, Pas= 2°C/min, Pallié=30min.

Aspect : liquide marron

Formule brute : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$; Masse molaire : 208,255 g/mol

Téb°C = 195-200 °C (17mmHg)

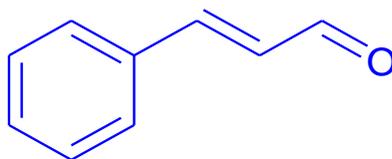
Rf = 0,27(Hexane/AcOEt : 99/01)

Rdt = 48 %

IR ν_{max} cm^{-1} : 1658,902 (C=O α , β insaturé) ; 2900 et 2744,29 (C-H α , β insaturé) ; 3065,02 (=C-H) ; 1480-1598 (C=C aromatique).

II. Préparation de cinnamaldehyde (2) :

Le même mode opératoire que pour la **méthode C** a été appliqué avec une température qui varie entre -10°C et -15°C et avec 1,25 mmol de benzaldéhyde (1.26ml) au lieu de la benzophénone.



Aspect : liquide marron

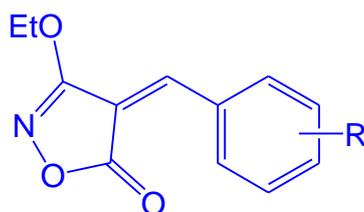
Formule brute : C_9H_8O ; Masse molaire : 132,16 g/mol

Téb°C = 195-200 °C (17mmHg)

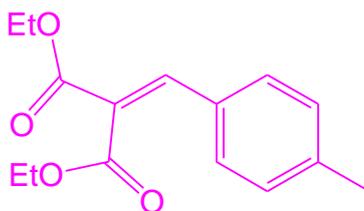
Rf = 0,68 (Hexane/AcOEt : 99/01)

Rdt <20 %

III. Préparation de (Z)-4-Benzylidene-3-ethoxyisoxazol-5(4H)-one avec différents R (3) :



1) Préparation du (Z)-4-(4-methyl-benzylidene)-3-ethoxyisoxazol-5(4H)-one (3a)



Dans un erlenmeyer rodé de 50 ml, sont introduits 0,01 mol de *p*-Tolualdéhyde (1,18 ml), 0,01 mol de diéthylmalonate (1,5 ml), et 0,01 mol de NH_2OH (0,68g). 10ml d'eau et 5% LiBr (0.034g) sont ajoutés à la solution. Le mélange est agité pendant 4hr à température ambiante.

La couche organique est ensuite séparée par simple filtration et lavage avec un minimum d'eau.

Aspect : solide blanc

Formule brute : $C_{13}H_{13}O_3N$; Masse molaire : 231g/mol

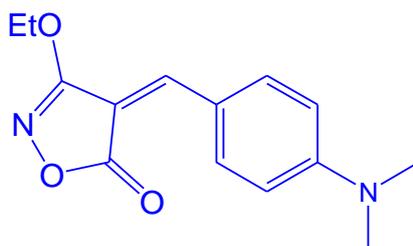
Tf = 160 °C

Rf = 0,25 (hexane/AcOEt : 50/50)

Rdt = 70 %

IR ν_{max} cm^{-1} : 1732 (C=O ester) ; 1175,64 et 1207,33 (C-O ester); 1598,96 (C=N oxime) ; 1288,56 (=C-O-C).

2) Préparation de (Z)-4-(4-diméthylamino-benzylidène)-3-éthoxyisoxazol-5(4H)-one (**3b**) :



Le même mode opératoire que pour le **produit 3a** est appliqué avec 0,01 mol de 4-diméthylamino-benzaldéhyde (1,49g) comme réactif.

Aspect : solide orange

Formule brute : C₁₄H₁₆O₃N ; Masse molaire : 246g/mol

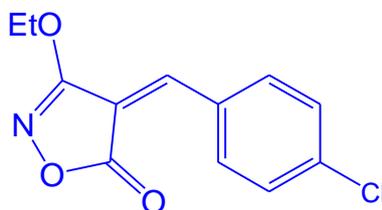
Tf = 198-200 °C

Rf = 0,26 (Hexane/AcOEt : 50/50)

Rdt = 78 %

IR ν_{max} cm^{-1} : 1729,69 (C=O ester) ; 1165,21 et 1132,87 (C-O ester) ; 1065,93 (C-N amine tertiaire) ; 1689,66 (C=N oxime) ; 1287,52 (=C-O-C) ; 952,69 (N-O).

3) Préparation de (Z)-4-(4-chloro-benzylidène)-3-éthoxyisoxazol-5(4H)-one (**3c**)



Le même mode opératoire que pour le **produit 3a** est appliqué en utilisant 0,01 mol de 4-chloro benzaldéhyde (1,40g) comme réactif.

Aspect : solide blanc

Formule brute : C₁₂H₁₁O₃NCl ; Masse molaire : 252,45g/mol

Tf °C = 100 °C

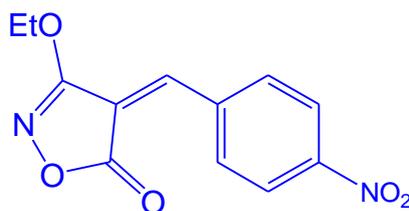
Rf = 0,50 (Hexane/AcOEt : 50/50)

Rdt = 64 %

IR ν_{max} **cm⁻¹** : 1707,69 (C=O ester) ; 1087 (C-O ester) ; 685,27 (C-Cl) ;

1683,66(C=N oxime) ; 1210,75(=C-O-C) ; 934,39 (N-O).

4) Préparation de (Z)-4-(4-nitro-benzylidene)-3-ethoxyisoxazol-5(4H)-one (**3d**)



Le même mode opératoire que pour le **produit 3a** est appliqué en utilisant 0,01 mol de 4-nitro benzaldéhyde (1,51g) comme réactif.

Aspect : solide blanc

Formule brute : C₁₂H₁₁O₅N₂

Masse molaire : 263 g/mol

Tf °C = 100-102°C

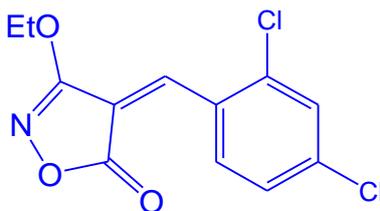
Rf = 0,45 (Hexane/AcOEt : 50/50)

Rdt = 59 %

IR ν_{max} **cm⁻¹** : 1742,10 (C=O ester); 1200,77(C-O ester); 1375,52 (C-NO₂) ;

1606, 18(C=N oxime); 1316,34 (=C-O-C); 939,28 (N-O).

5) Préparation du (Z)-4-(2,4-dichloro-benzylidene)-3-ethoxyisoxazol-5(4H)-one (**3e**) :



Le même mode opératoire que pour le **produit 3a** est appliqué avec 0,01 mol de 2,4-dichloro benzaldéhyde (1,75g) comme réactif.

Aspect : solide blanc

Formule brute : $C_{12}H_{11}O_3NCl_2$; Masse molaire : 287.9 g/mol

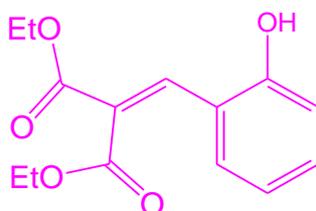
Tf °C = 145 °C

Rf = 0, 26 (Hexane/AcOEt : 50/50)

Rdt = 72 %

IR ν_{max} cm^{-1} : 1727,88 (C=O ester) ; 1214,27 et 1274,72 (C-O ester) ; 681,57 (C-Cl) ; 1586,31(C=N oxime) ; 1311,32 (=C-O-C) ; 974,02 (N-O).

6) Préparation de (Z)-4-(2-hydroxy-benzylidene)-3-ethoxyisoxazol-5(4H)-one (**3f**)



Le même mode opératoire que pour le **produit 3a** est appliqué avec 0,01 mol de salicylaldéhyde (1,05ml) comme réactif.

Aspect : solide orange

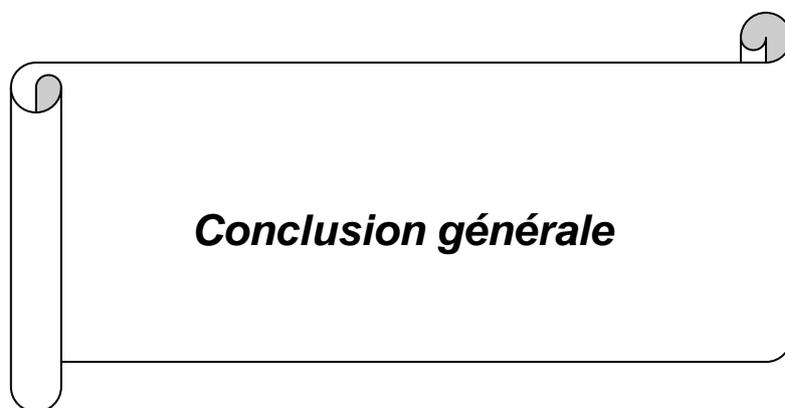
Formule brute : $C_{12}H_{11}O_4N$; Masse molaire : 233 g/mol

Tf °C = 100 °C

Rf = 0,3 (Hexane/AcOEt : 50/50)

Rdt = 53 %

IR ν_{max} cm^{-1} : 1749,43 (C=O ester) ; 1102,87 et 1153,23 (C-O ester) ; 1153,23 (C-O alcool tertiaire) ; 1343,57 (O-H) ; 1605,33 (C=N oxime) ; 1244,30 (=C-O-C).

A decorative scroll graphic with a black outline and a grey shadow on the left side. The scroll is unrolled in the middle, revealing the text.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Les réactions d'homologation avec le système Titane /R₃N, représentent des réactions très intéressantes en synthèse organique car elles permettent de créer des liaisons C-C et d'allonger ainsi les chaînes carbonées.

Au cours de ce travail nous avons préparé dans une première partie des aldéhydes α , β insaturés, à partir des cétones et aldéhydes aromatiques, en utilisant différents modes opératoires dans un but d'améliorer les rendements et de généraliser la synthèse aux composés aliphatiques. Les résultats obtenus, représentent un fondement sur lequel nous nous baserons dans le futur pour améliorer les rendements.

Dans une seconde partie, nous avons préparé les Benzylidene-isoxazolones, à partir de divers aldéhydes aromatiques.

Le but le plus important dans ce master est d'apprendre comment effectuer des réactions délicates et d'apprendre à penser les bonnes conditions opératoires.

Je pense avoir réussi cela.

ملخص

الاعمال التي قمنا بها في هذه المذكرة تنقسم إلى قسمين، المرحلة الأولى هي القيام بدراسة تفاعل المركبات العضوية التيتانيوم بالنسبة إلى التكثيف على الألدبيدات والكتونات العطرية والغير العطرية، من أجل تحقيق تفاعل تمديد بأستخدام نظام تفاعلي بداية من الألدبيدات والكتونان الغير عطرية.

المرحلة الثانية هي القيام بتحضير بنزليدين إيزوكسالون من مختلف الألدبيدات العطرية الحاملة للإلكترونات الجذابة والمانحة. حتى لو أن هذا الأخير لم يذكر من قبل في الدراسات السابقة. غير أن إستخدام بروميد الليتيوم يسمح لنا بالحصول على بنزليدان إيزوكساسولون بمرودود جيد، حتى في حالة الألدبيدات الحاملة للمجموعات الإلكترونية الجذابة.

الكلمات المفتاحية: المركبات العضوية التيتانيوم، تمديد، بنزليدين إيزوكساسولون، بروميد الليتيوم

Résumé

Les travaux réalisés dans ce mémoire sont divisés en deux grandes parties. La 1^{ère} est de faire une étude sur la réactivité des organotitane vis-à-vis la condensation sur le carbonyle des aldéhydes et cétones aromatiques et non aromatiques, pour but de réaliser une synthèse d'homologation en utilisant le système réactif Titane/R₃N à partir des aldéhydes et cétone non aromatiques.

La seconde partie est de préparé les Benzylidene-isoxazolones, à partir de divers aldéhydes aromatiques porteurs de groupes électrodonneurs ou électroattracteurs même si la littérature a mentionné que c'est une réaction non faisable dans le cas de ces derniers. Alor que l'utilisation du LiBr en milieu aqueux nous a permis l'obtention des benzylidene isoxazolones avec de très bons rendements même dans le cas d'aldéhydes porteurs de groupes électroattracteurs.

Mots clés : organotitane, homologation, Ti(III)/R₃N, Benzylidene-isoxazolones, LiBr.

Abstract

The present work is divided into two parts. The first one deals with the study of the reactivity of organotitanium reagents toward the condensation on carbonyls of aromatic and aliphatic aldehydes and ketones. This synthesis was achieved using the reagent system Ti(III)/ R₃N to promote the C-C coupling.

The second part deals with the preparation of Benzylidene isoxazolones from various aromatic aldehydes bearing electron-donating groups and electron deficient groups. In contrary to literature, we synthetized benzylidene isoxazolones with good yields using LiBr as catalyst.

Keywords : organotitanium, homologation, Ti(III)/R₃N, Benzylidene-isoxazolones, LiBr.